

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

68

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilberte CUCHEROUSSET-FAVIER

Née le 23 décembre 1909, à Haubourguet (Hautes-Pyrénées)

Ancienne externe des Hôpitaux de Rennes

Ancienne interne de l'Hôpital de Versailles

Tuberculose et Méliococcie

Similitudes et Rapports

Président : M. FERNAND BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilberte CUCHEROUSET-FAVIER

Née le 23 décembre 1909, à Haubourguet (Hautes-Pyrénées)

Ancienne externe des Hôpitaux de Rennes

Ancienne interne de l'Hôpital de Versailles

Tuberculose et Mélitococcie

Similitudes et Rapports

Président : M. FERNAND BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANEN

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCC.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

In memoriam

A M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de la Clinique de la tuberculose
Médecin de l'Hôpital Laennec

En témoignage de mon fidèle et respectueux souvenir pour le bienveillant intérêt qu'il nous a porté, et pour les précieuses directives qu'il a bien voulu nous donner pour ce travail.

A CEUX QUE J'AIME

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*En l'assurant de notre respectueuse
reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a
fait d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat de Rennes :

A M. LE PROFESSEUR MARQUIS

Professeur de Clinique chirurgicale
Directeur du Centre anticancéreux
Chirurgien de l'Hôpital

*Avec l'expression de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueuse
affection.*

A M. LE PROFESSEUR LE DAMANY

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital

Internat de Versailles :

A M. LE DOCTEUR MAUGER

Médecin de l'Hôpital de Versailles

Souvenir reconnaissant.

A M. LE DOCTEUR LUTEMBACHER

Ancien chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris

Chef du service de cardiologie de l'hôpital de Versailles

*Qu'il veuille trouver ici l'assurance de
ma respectueuse gratitude.*

A M. LE DOCTEUR GAUTIER

Médecin de l'hôpital de Versailles

En gage de ma respectueuse affection.

A MM. LES DOCTEURS HEPP, HADENGUE, AUMONT,
WAPLER, DUCUING, BARRAGUÉ

A M. LE DOCTEUR LELONG

Médecin-directeur des sanatoriums de la Seine à Hauteville

A M. LE DOCTEUR DOIZY

Médecin-directeur du sanatorium de Saint-Sever

A M. LE DOCTEUR JOS JULLIEN

Médecin-directeur du Centre de traitement
contre la fièvre ondulante de Joyeuse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Tuberculose et Mélitococcie

Similitudes et Rapports

Introduction.

Dans ces dix dernières années, le domaine géographique de la Mélitococcie s'est considérablement étendu dans notre pays en dépit des mesures prophylactiques prises par nos épidémiologistes. Les Brucelloses sont parfaitement connues dans certaines régions de la France, grâce aux importants centres d'études organisés, dont le principal est celui de Montpellier. Mais il ne faut pas en faire une question locale : bien des médecins ruraux auront pour le moins, à discuter ce diagnostic, l'existence de l'infection pouvant se révéler dans n'importe quelle contrée où elle est encore inconnue.

A l'heure actuelle, certainement, bien des cas doivent passer inaperçus : nous avons l'exemple de la Lorraine où les Brucelloses ne sont pas survenues subitement. L'avortement épizootique dû au *Brucella Abortus* de Bang y existait depuis toujours, à l'état endémique chez les bovidés, comme dans la plupart de nos régions ; mais elles y ont été ignorées jusqu'au moment où Jacques Parisot et Robert Lévy ont tra-

vaillé assidûment à leur dépistage. Et ainsi le nombre de cas qui ont pu être diagnostiqués a augmenté chaque année : 2 en 1929 ; 20 en 1931 ; 31 en 1932 ; 43 en 1933 (1).

L'intérêt actuel de la question de la *Mélitococcie* ne réside pas seulement dans cette dangereuse extension, mais aussi dans l'allure clinique très spéciale de cette maladie infectieuse particulièrement polymorphe, encore mal connue, et par là prêtant à de faciles erreurs de diagnostic.

En présence de son tableau clinique : température élevée, oscillante, se maintenant longtemps, de l'amaigrissement du malade, des sueurs profuses, et il ne faut pas l'oublier, — des signes pulmonaires presque constants ; dans cette affection bien des fois on a pu poser le diagnostic de tuberculose, en croyant trouver là tous les fameux signes groupés autrefois sous l'étiquette « d'imprégnation bacillaire ».

La symptomatologie prête si bien à confusion que l'on a pu parler de « phtisie mélitensienne » tant les ressemblances sont étroites. On conçoit cependant toute l'importance pour le praticien de pouvoir rapidement poser un diagnostic certain. Il y est toutefois largement aidé par les examens de laboratoire et la radiologie.

Mais ce qui rend le problème plus ardu, c'est l'association possible de la *mélitococcie* et de la tuberculose. Soit qu'une tuberculose pulmonaire se

1. J. Parisot et R. Lévy : Les Brucelloses en Lorraine.

greffe sur une mélitococcie, ou soit réveillée à cette occasion, soit que chez un bacillaire se surajoute l'infection à brucella. Alors, la question se pose de savoir quelle peut être l'influence de la mélitococcie sur l'évolution d'une tuberculose surajoutée.

C'est ce qui permet d'établir un pronostic bien différent, nous le verrons, selon les cas.

Historique

L'extension de la fièvre de Malte ne peut être arrêtée comme nous le prouve l'historique de la question.

C'est au milieu du xix^e siècle, lors de la guerre de Crimée, que des médecins eurent à soigner dans l'île de Malte, des soldats atteints d'une affection inconnue, se traduisant par une fièvre persistante et d'abondantes sueurs. La première description fut donnée en 1859 par Marston, praticien de cette île, qui nomma la maladie « Fièvre de Malte ». Les recherches faites pour découvrir l'agent de la maladie à ce moment furent vaines, mais aboutirent en 1885, à la suite des travaux de Bruce qui isola le *micrococcus melitensis*.

Dès lors, on appela indifféremment cette entité clinique : ou « brucellose » ou « mélitococcie » ou encore « fièvre ondulante » au lieu du premier nom de Fièvre de Malte. Car elle n'était plus déjà la spécialité de l'île de Malte mais s'était étendue aux îles avoisinantes. Une nouvelle méthode de diagnostic fut fournie en 1897 par Wrigt qui prouva les propriétés agglutinantes du sang des malades vis-à-vis du

micrococcus. Il y eut donc depuis cette époque un séro-diagnostic capable de rendre de très précieux services. Mais la façon dont se propageait le microbe resta inconnue jusqu'au moment où un vétérinaire anglais, Zammit, prouva en 1904 qu'avec le sang de certaines chèvres on obtenait un séro-diagnostic de Wrigt positif. En étudiant le lait, l'urine et le sang de ces chèvres il y rencontra le même microbe. On généralisa cette découverte, et il fut admis que la source de l'infection était uniquement caprine.

Dès cette époque, on dépista des cas de « fièvre ondulante » dans de nombreux pays : en Espagne, au Portugal, en Italie, dans l'Afrique du Nord, même au Canada, vers 1908, en France, particulièrement dans le Sud-Est où le Dr Jos Jullien la signala. En 1910, le préfet du Gard essayait d'organiser la lutte contre le fléau envahissant, le nombre des cas dans ce département s'élevant alors à 484. A ce moment, le Dr Ch. Dubois, directeur des services vétérinaires de ce département, put isoler le *micrococcus melitensis* chez la brebis, prouvant ainsi la contagion ovine.

En 1918, Miss Evans publia des travaux faits aux Etats-Unis sur « l'avortement épizootique des vaches » dû au *Brucella Abortus* ou bacille de Bang, isolé en 1897. Elle signalait ses analogies morphologiques et biologiques avec le *Micrococcus Melitensis*.

Ces recherches attirèrent l'attention du Professeur Sanarelli, directeur de l'institut d'hygiène de l'Université de Rome.

D'autant plus qu'on lui signalait dans la province

d'Arezzo des cas de fièvre ondulante sans source apparente ; il y eut même le décès d'un vétérinaire ayant contracté cette maladie après avoir soigné une vache venant d'avorter. L'hémoculture faite dans ce cas et dans certains autres décéla le *Bacillus Abortus* de Bang contrairement aux théories de la plupart des auteurs à cette époque.

Depuis, E. Burnet, en 1922, frappé des affinités biologiques des *Brucellae* et du bacille de Koch fit pratiquer chez les malades l'intradermo-réaction à la mélitine extraite de *Brucella Mélitensis*, ou à l'abortine venant de *Brucella Abortus* de la même façon que l'on pratique l'intradermo-réaction à la tuberculine. L'extension de l'infection a progressé et elle règne actuellement un peu partout dans le monde. En France, du Sud-Est, elle a gagné le Sud-Ouest où le Professeur Léon Bernard a posé le premier diagnostic en 1919, à Pau, puis l'Ardèche, puis l'Isère, la Savoie, le Doubs, la Seine, le Rhône, la Loire, la Lorraine ont été touchés : exactement 29 départements.

Des centres d'études et de lutte se sont établis : d'abord à Montpellier, puis à Marseille, à Joyeuse, en Ardèche, en Lorraine.

Les épidémiologistes ont recherché le mode actuel exact de contagion. Et l'on ne saurait trouver de meilleurs travaux à ce sujet que ceux de MM. Taylor et R. H. Hazemann publiés en 1932 et ceux de MM. Jacques Parisot et Robert Lévy parus en 1933. Il en ressort que la contamination humaine est exclusivement d'origine animale. L'influence de la trans-

humance des brebis sur l'extension géographique de l'infection ne paraît pas douteuse, de même que les transactions commerciales amenant parfois du bétail étranger contaminé.

La plupart des cas de fièvre ondulante se rencontre chez des bergers, fermiers, vétérinaires, ou bouchers : professions amenant un contact direct avec les animaux. Il y a donc une importante contamination professionnelle, directe par voie cutanée, due à la souillure des mains. Les atteintes par voie digestive seules incriminées autrefois sont beaucoup plus rares. Elles se font surtout par ingestion de lait ou de fromage, de légumes crus ou d'eau provenant de puits contaminés. Ici la prophylaxie peut être efficace.

La contagion inter-humaine est rarement signalée, malgré le nombre de porteurs de germes chez lesquels aucun trouble pathologique n'a donné l'éveil, mais dont le séro-diagnostic et la cuti-réaction à la mélitine ou à l'abortine sont positifs. Les chiffres cités par M. Jos Jullien (1), relatant les expériences faites dans le Midi par Dubois et Sollier sont frappants :

83/100 des réactions sont positives chez les bergers ;
40/100 des réactions sont positives chez les vétérinaires ;
10/100 des réactions sont positives chez les ouvriers agricoles.

Cela représente une bien grande proportion de formes occultes, mais ces cas ne peuvent être une source importante de contamination.

1. Dr Jos Jullien : Formes des Brucelloses humaines.

Les Drs Hazemann et Taylor (1) ont pu poser ces conclusions en recherchant l'origine de 121 mélitococcies étudiées par eux :

Source d'infection probable	Mode d'infection pour 121 cas	
Chèvres ou brebis.	Consommation ou contact.....	65 cas
Chèvres ou brebis.	Consommation sans contact.....	10 —
Chèvres ou brebis.	Contact sans consommation.....	32 —
Vaches.....	Manipulation de produits abortifs..	1 —
Vaches.....	Consommation de lait	2 —
Juments.....	Manipulation de poulain mort....	2 —
Laboratoire.....	Manipulation de culture.....	1 —
Inconnue.....	Inconnue.....	8 —

Il en ressort ainsi que les bovidés sont responsables de peu de cas de contamination. *Brucella Abortus* est rarement pathogène pour l'homme contrairement à *Brucella Melitensis*.

MM. Lisbonne et Vidal dans leur communication au premier Congrès international d'hygiène Méditerranéenne du mois de septembre 1932 ont signalé avoir identifié sur 20 observations de fièvre ondulante d'origine bovine, 14 fois *Brucella Melitensis* et 6 fois *Brucella Abortus*.

A ce même congrès, M. G. Grenouilleau a présenté une observation recueillie en Loir-et-Cher ; ce qui montre à quel point cette infection a pu se répandre. Il s'agit encore d'un cas de mélitococcie dû à *Brucella Abortus*, la contagion ayant été directe. Il n'est

1. Recherches épidémiologiques en cours sur la fièvre ondulante.

donc plus question de nier que cet agent soit pathogène pour l'homme.

Mais comme le démontrent justement MM. Jacques Parisot et Robert Lévy : « L'avortement épizootique « des bovidés déterminé par l'*Abortus Bovis* ne peut « être qualifié de danger social. C'est contre *Brucella* « *Melitensis* qu'il convient de lutter énergiquement ».

La mélitococcie caprine est plus rare en France que l'infection ovine, en raison du nombre beaucoup plus restreint de ces animaux : pour Lisbonne la contagion ovine représenterait les 3/4 des cas. Malheureusement la surveillance sanitaire est assez difficile, car on ne peut empêcher la transhumance des moutons, et ainsi avec une brebis étrangère la contagion peut s'étendre à bien d'autres contrées.

Symptomatologie

La mélitococcie est une affection frappant surtout l'homme : (étude sur 121 cas du D^r Hazemann : 93 hommes et 28 femmes) généralement entre 15 et 29 ans ou alors plus tard vers 50 ans.

Elle est assez fréquente : 2 à 3.000 cas par an et son allure clinique est des plus variables.

L'incubation dure quelques semaines : de 3 à 5 dans la majorité des cas. Elle est silencieuse, le malade accusant un malaise pouvant passer pour banal, une fatigabilité accrue, une légère anorexie. Au bout d'un mois, le plus souvent, les symptômes s'accusent et le tableau de la maladie se montre tel qu'il se maintiendra pendant longtemps.

Les signes généraux sont très marqués, même dans une forme de sévérité moyenne, et l'on se trouve en présence du « bloc symptomatique » décrit par Cantaloube, constitué par la fièvre, les sueurs, la douleur, la constipation, l'asthénie et l'orchite dans 20 % des cas. Le symptôme dominant, si bien qu'à lui seul il a pu permettre de donner à cette maladie une appellation, est la fièvre. Elle est en effet « ondulante », les poussées fébriles se succé-

dant, la température examinée sur différentes feuilles présente une ascension assez régulière pendant quelques jours : 5 à 7 le plus souvent, suivie d'un plateau de 1 à 3 jours aux environs de 39° ou 40° ; et enfin d'une descente progressive en moins d'une semaine.

Cela constitue une onde thermique forcément variable avec le degré d'intensité de l'atteinte du sujet. Puis survient une phase d'apyrexie complète ou relative plus ou moins longue suivie d'une autre onde à laquelle succède encore une interruption thermique et le cycle continue. Généralement après un certain temps d'évolution, on peut noter que les intervalles entre les poussées thermiques sont plus longs, tandis que le plateau de l'onde est de moins en moins dessiné.

Même pendant les périodes apyrétiques, et encore davantage lorsque la fièvre s'élève, le malade est gêné par des sueurs profuses diurnes et surtout nocturnes. Elles sont constantes et ont une odeur caractéristique aigrelette, qualifiée de « paille putréfiée ». Elle augmente notablement après l'absorption de certains produits, tel le pyramidon. Cantaloube en donnait 0 gr. 30 aux sujets qu'il soupçonnait mélitensien, et en moins d'une heure, dans ce cas le malade était baigné de sueurs.

Les algies ont une intensité variable, mais sont bien rarement absentes. Certains auteurs ont signalé leur recrudescence à l'approche de la convalescence. Elles consistent en myalgies, en ostéalgies, en douleurs

de type particulier, comme l'a observé le Dr Jos Julien (1) et surtout en arthralgies.

On a pu décrire un pseudo-rhumatisme méliténien assez bien individualisé, touchant les grosses articulations : l'épaule, le genou, la hanche, généralement mono-articulaire, plus ou moins persistant. Un symptôme habituel, mais moins constant, est une constipation opiniâtre. Elle est cependant la règle et seulement dans 1/10 des cas on a pu constater une diarrhée rebelle (2).

L'orchite se voit chez 1/5 des malades, le méliténien touchant électivement l'épididyme ; elle est le plus souvent unilatérale et son évolution se fait en 10 à 20 jours. L'on a pu recommander pour aider le diagnostic au début la recherche systématique de la douleur provoquée par la légère palpation de l'épididyme, tandis que chez la femme il y aurait un certain degré de mammite.

Il est bien évident que chez un sujet ainsi atteint s'installe une asthénie d'autant plus marquée que les clochers thermiques sont plus élevés et rapprochés, l'état saburral des voies digestives entretenu par une constipation plus ou moins opiniâtre et les algies intenses.

Le malade, retenu ainsi plusieurs mois au lit, perd ses forces, maigrit et a une anorexie contribuant à ce mauvais état général. Cependant il n'y a pas de

1. Dr Jos Jullien : Le centre de traitement de la fièvre ondulante de Joyeuse.

2. L. Ramon : Diagnostic et traitement de la fièvre de Malte.

tuphos. Le tableau clinique n'est pas toujours aussi riche, comme nous l'avons dit, et pour préciser l'importance relative de ces différents symptômes, nous devons nous reporter à la précieuse statistique de MM. R. M. Taylor et R. H. Hazemann (1), indiquant leur fréquence respective :

Symptômes	Nombre	Pour cent
Asthénie.....	99	82
Fièvre (2).....	98	81
Douleurs musculaires et articulaires...	88	73
Sueurs nocturnes.....	86	71
Anorexie.....	85	70
Constipation.....	72	59
Irritabilité.....	49	40
Frissons.....	46	38

L'examen du malade montre, en outre, des signes importants : l'hépatomégalie est la règle; lorsqu'elle est très notable elle s'accompagne d'ictère. La rate devient percutable, et dans certains cas on a pu voir une énorme splénomégalie.

Les signes pulmonaires sur lesquels nous insistons longuement plus loin se rencontrent dans la plupart des cas. Ils peuvent se grouper pour former différents syndromes, et l'on se trouve en présence d'une bronchite diffuse, d'une congestion des bases ou des sommets.

1. R. M. Taylor et R. H. Hazemann : *Revue d'hygiène*, Recherches épidémiologiques en France. La fièvre ondulante.

2. « Très souvent la température ne fut pas prise, nous pensons que si l'on avait procédé régulièrement à ces observations, ce pourcentage serait beaucoup plus élevé ».

Parfois des hémoptysies surviennent, avec tous les caractères des hémoptysies bacillaires. Les signes stéthacoustiques permettent dans bien des cas de diagnostiquer une pneumonie, une broncho-pneumonie, ou même une pleurésie, dues au *Micrococcus Melitensis* de Bruce ou au *Bacillus Abortus* de Bang.

Cependant, MM. Tanon et Neveu (1) ont signalé leur différence d'expression clinique : le *Bacillus Abortus* donnerait des signes de bronchite ou de congestion, en simulant une tuberculose ; tandis que le *Melitensis* laisserait plus souvent les poumons indemnes. La toux et l'expectoration coexistent fréquemment.

La durée de l'évolution de la fièvre ondulante varie de 3 à 6 mois en moyenne, sauf complications surajoutées le pronostic est favorable chez les sujets sains de moins de 50 ans. Les formes cliniques de cette affection sont extrêmement nombreuses, variant avec l'intensité des symptômes, et avec celui qui est prédominant. Dans sa remarquable étude sur « les formes de brucelloses humaine » le Dr Jos Jullien en distingue essentiellement trois :

1^o « Les brucelloses occultes » : la contamination n'ayant donné lieu à aucune manifestation clinique, et se traduisant seulement par une séro-agglutination de Wright et une fixation du complément positives ;

2^o « Les brucelloses simples » : auxquelles se rat-

1. MM. Tanon et Neveu : 1^{er} Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne, Marseille, septembre 1932.

tache la forme cliniquement décrite. Citons également les cas plus légers, ne nécessitant pas l'alitement du sujet ;

3° « Les brucelloses résistantes et compliquées » : formes plus intenses se prolongeant avec une asthénie très marquée, des clochers thermiques élevés et fréquents, pour aboutir, si le sujet n'a pas la résistance physique nécessaire au fameux tableau décrit par Cantaloube sous le nom de « phtisie méliten-sienne ». Parfois la gravité spéciale de cette forme est due à une surinfection par des germes variés : bacille de Koch, streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, bacille d'Eberth, colibacille, trouvant chez des sujets fatigués par la longue évolution de la maladie un terrain sans défense.

Ces formes pour Jos Jullien constitueraient environ 60 % de la totalité.

Si l'un des symptômes s'accroît, on peut se trouver en présence d'une forme rhumatismale, lorsque les arthralgies dominent la scène — typhoïdique, quand le malade est très abattu — grippale, si l'état est moins touché — pulmonaire, lorsque ces signes sont importants.

Dans ce dernier cas le praticien pourra hésiter beaucoup à poser un diagnostic, car l'aspect clinique se rattacherait de très près à celui d'une tuberculose et les seuls renseignements fournis par l'examen ne seraient pas suffisants pour infirmer une de ces deux hypothèses.

Similitudes de la mélitococcie et de la tuberculose.

Elles sont telles, que Ledoux et Baufle ont pu dire (1) : « dans les régions où la fièvre ondulante d'origine bovine n'a pas encore été dépistée, l'erreur qui consiste à aiguiller le diagnostic dans le sens de la tuberculose pulmonaire alors qu'il s'agit de fièvre ondulante s'accompagnant de symptômes respiratoires, nous paraît presque fatale » ; de même, dans les observations recueillies à l'hôpital de Nîmes et publiées dans la thèse du D^r Salan, nous pouvons noter que 12 fois sur 64 cas observés des mélitensiens sont entrés à l'hôpital avec un diagnostic ferme de tuberculose pulmonaire, parfois même étant envoyés par un dispensaire afin d'attendre leur admission en sanatorium.

Dans bien des cas, en effet, la similitude clinique est frappante et avec notre regretté maître le professeur Léon Bernard (2), nous distinguerons cinq aspects différents que peut prendre la mélitococcie où

1. Ledoux et Baufle : Communication à l'Académie de Médecine, séance du 14 octobre 1930.

2. Léon Bernard : *Presse médicale*, octobre 1934.

elle simule particulièrement une affection bacillaire.

Nous envisagerons d'abord le cas où la fièvre de Malte simule l'imprégnation tuberculeuse ; nous avons déjà étudié les signes généraux de cette affection : le sujet a une température irrégulière, avec des poussées fébriles demeurant inexpliquées.

Cette hyperthermie se prolonge longtemps ; de plus la transpiration intense, surtout nocturne, fatigue considérablement le malade, dont l'anorexie devient vite marquée, il perd ses forces, maigrit et, avec l'asthénie survenue rapidement, on est en présence du tableau clinique constituant « l'imprégnation bacillaire ». Les signes généraux surtout conduisent à ce diagnostic plutôt que les signes locaux à peu près nuls dans cette forme et consistant en une diminution du murmure vésiculaire, ou dans la présence de quelques râles fins à une base pulmonaire.

La radiologie ne peut être d'aucun secours à ce moment. Une belle illustration de ce cas nous est fournie par l'observation personnelle du professeur L. Bernard, prise à Pau et communiquée à l'Académie de Médecine le 25 novembre 1919, que nous transcrivons.

COMMUNICATION DU PROFESSEUR LÉON BERNARD
A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (novembre 1919)

sur un cas de fièvre de Malte non méditerranéenne.

Il s'agit d'un jeune homme de 15 ans, ayant eu, dans son enfance, des manifestations de dyspepsie et de lymphatisme (adénopathies non suppurées, végétations adénoïdes, appendicite). A la suite de l'été de 1918 passé à Luchon, il va à Pau où bientôt il présente un état général progressivement défectueux ; perte de l'appétit, amaigrissement, quelques poussées fébriles. A partir de décembre, la fièvre s'installe, oscillant entre 37°4 le matin et 38°2 le soir. A ce moment on constate de l'hypertrophie de la rate, une lymphocytose sanguine accentuée, des signes stéthacoustiques et radiologiques insignifiants et un souffle extra-cardiaque.

En raison de l'état général du sujet, on tend à incriminer une infection bacillaire commençante. Bientôt la fièvre quotidienne s'élève davantage, dépassant 39° ; cependant, sous l'influence d'une alimentation copieuse, le poids augmente. En février, le tableau clinique persistait : en examinant la courbe thermique, on est alors frappé de ce qu'elle présente des ondulations très nettes et la question d'une infection mélitococcique se pose. La séro-réaction se montre positive au 1/50, au 1/100 et au 1/300, microscopiquement entre 20 minutes et 2 h. 1/2. Avec sérum chauffé à 56°, l'agglutination est nette au 1/50, au 1/100 et au 1/300. La réaction de Bordet-Gengou, faite en employant comme antigène, soit une émulsion de

Micrococcus melitensis dans l'eau physiologique, soit un autolysat, donne une fixation nette du complément ; les épreuves témoins sur sang normal restent négatives. L'hémoculture est négative.

La maladie évolua pendant 6 mois en tout, en s'éteignant insensiblement. Le type ondulatoire de la température, encore reconnaissable en avril, disparut ensuite, et le malade était complètement guéri en juin.

Le diagnostic était, à l'origine, rendu assez difficile par la banalité des symptômes observés ; ce n'est que plus tard qu'une vue synoptique de la courbe put évoquer l'idée d'une fièvre de Malte, d'autant que celle de tuberculose cadrerait mal avec une fièvre élevée de type ondulant, évoluant depuis plusieurs mois et ne s'accompagnant encore d'aucune localisation nette. Alors quelques signes, peu bruyants, tels que les douleurs vagues dans les membres, la constipation, l'hypertrophie de la rate, l'anémie avec lymphocytose, prirent toute leur valeur.

Les épreuves de séro-agglutination devaient emporter la conviction : le taux de 1/300 passe, d'après la plupart des auteurs, pour être suffisant à attester le diagnostic ; l'agglutination par le sérum chauffé, de l'aveu de tous, confère la certitude (Nicolle et Gobet, Sergent, Nègre et Bones, Basset-Smith, Vallet et Rimbaud, Ricard, Nora-gas et Andréa Cusso).

L'hésitation initiale était renforcée par l'absence avérée, depuis 20 ans, de mélitococcie dans la région paloise. Dans ce laps de temps, deux cas y ont seuls été repérés, qui provenaient, l'un de l'Ariège, l'autre des Hautes-Pyrénées, mais une enquête minutieuse, poursuivie sur

ce jeune homme, apprit qu'à Luchon il avait absorbé du fromage préparé avec du lait de chèvre et qu'il semblait que dans cette zone pyrénéenne, quelques cas offrant des analogies avec le sien avaient été signalés.

Ce ne sont là que des indications vagues, mais entourant le cas certain, elles contribuent à montrer la diffusion possible, à titre exceptionnel, de la mélitococcie hors des régions qui constituent son siège habituel, et l'attention qu'il convient de porter au diagnostic de cette maladie dans toutes les circonstances où son tableau clinique semble se présenter.

Cet aspect clinique est aussi bien fourni par le *Micrococcus* de Bruce que par le *bacillus* de Bang (1), et l'on peut donc se demander, si l'on assiste à l'installation d'une tuberculose latente.

La seconde forme d'affection pouvant se confondre aisément avec une bacilllose est celle où les signes pulmonaires sont très importants. Communément le malade a des signes de bronchite diffuse, touse et crache. Malgré l'état général déficient l'erreur serait là un peu grossière, mais dans bien des cas les brucelloses déterminent des lésions en foyer dont la méconnaissance de l'origine est particulièrement facile lorsqu'elle n'a pas été systématiquement recherchée. Ou encore un symptôme inattendu induit en erreur :

Telle l'hémoptysie, souvent signalée, survenant avec les mêmes caractères et de la même façon ino-

1. Professeur Tanon ; Congrès d'Hygiène, Marseille, 1932.

pinée que chez les tuberculeux et pouvant parfois réapparaître à de courts intervalles. La congestion pulmonaire, localisée, est la manifestation la plus couramment rencontrée dans les formes respiratoires. Pour Hayat (1), il s'agirait d'une congestion limitée aux bases, mais certains auteurs ont publié des observations où les lésions étaient plus étendues.

Tel le cas signalé par MM. Janbon et A. Balmes (2) : il s'agit d'un mélitensien méconnu, arrivé à l'hôpital avec une température à 40° et une expectoration hémoptoïque.

L'examen révéla « une matité et l'exagération des « vibrations dans les 2/3 de l'hémithorax gauche, en « arrière, à ce niveau respiratoire, très soufflante, « râles sous-crépitants en foyer, râle disséminés de « bronchite dans le reste de l'étendue des poumons ». On comprend aisément l'erreur initiale du diagnostic en présence de ces signes. Et seul le laboratoire a pu permettre une orientation différente.

De même, dans l'observation publiée par L. Bethoux (3) où le sujet âgé de 70 ans présentait une affection pulmonaire avec des signes de congestion et de bronchite surajoutée. La notion d'épidémicité permet de rattacher ces symptômes à leur cause initiale. Mais nous constatons combien la seule clinique

1. Dr Hayat : *Revue Tunisienne des sciences médicales*, juin 1926.

2. M. Janbon et A. Balmes : Extraits des comptes rendus du congrès.

3. L. Bethoux : Les pseudo-tuberculoses mélitococciques, *Presse Médicale*, 26 juin 1929.

est insuffisante et doit être aidée par d'autres données pour éviter une erreur trop facile.

L'atteinte pleurale n'est pas rare, allant de la simple pleurite caractérisée par des frottements banaux vite disparus, à la pleurésie avec épanchement. Parfois celle-ci constitue le début de l'affection (cas d'A. Boyer, *Médecine Générale Française*, décembre 1932) signalé par Jos Jullien. Mais suivant l'avis de MM. Janbon et Balmes (1) (2) la réaction pleurale isolée est une rareté ; le plus souvent il y a atteinte du parenchyme pulmonaire lui-même.

On est alors en présence d'une cortico-pleurite simulant une atteinte tuberculeuse, car elle en a tout les signes physiques : submatité, vibrations augmentées, rudesse du murmure vésiculaire, râles et frottements au niveau du foyer. L'expectoration est le plus souvent muco-purulente. L'état général est grave. L. Bethoux en a décrit de cette façon 2 cas observés par lui, l'un dans la Drôme, l'autre dans l'Isère (3). Le premier se rapporte à un homme de 28 ans, l'autre à une fillette de 10 ans. Le diagnostic fut rapporté à sa véritable cause en raison de la notion d'endémicité de la mélitococcie dans cette région.

La forme pneumonique est plus rare. L'évolution se fait comme d'ordinaire en 9 jours. La broncho-pneumonie à foyers disséminés ne se voit guère

1. Jos Jullien : Brucellose et Tuberculose, *Paris Médical*, 1933.

2. MM. Janbon et Balmes : Sur les manifestations respiratoires au cours de la Fièvre ondulante.

3. L. Bethoux : « Epidémie familiale de fièvre de Malte », Société de Médecine de l'Isère. Juin 1927.

que chez des sujets à résistance très diminuée. MM. M. Janbon et Balmes (1) en mentionnent une observation avec épanchement séro-fibrineux, terminé par l'exitus.

Longtemps on a prétendu que ces différentes lésions étaient d'origine tuberculeuse, les Brucelloses ne pouvant pas réaliser ces complications pulmonaires. Mais l'anatomie pathologique a fourni la preuve de la spécificité de ces atteintes parenchymateuses ou pleurales et Fiorentini a pu trouver parfois du mélitensis dans les expectorations.

Encore plus facile est la confusion dans le cas où l'évolution de la mélitococcie se prolonge, alors même que les signes pulmonaires soient discrets. M. Jos Jullien a bien montré (2) comment dans certains cas la durée de la maladie est interminable et passe à la « chronicité ».

Les différents symptômes rebelles à toute thérapeutique persistent aussi intenses, et le sujet abattu par ces accès de fièvre incessants, ayant une asthénie et une anorexie complète, se cachectise. C'est alors le tableau de la « phtisie mélitococcique » de Cantaloube. Nulle comparaison plus évidente ne peut venir à l'esprit que celle de la phtisie, réalisant ce même aspect dans sa forme habituelle. Mais l'examen radiologique ne montrera pas trace de lésions, alors qu'on était en

1. MM. Janbon et Balmes : Congrès de médecine de Montpellier, 1929.

2. Jos Jullien : Brucelloses et Tuberculoses, *Paris Médical*, septembre 1933 (cité *supra*).

droit de les soupçonner importantes. Le pronostic n'en est pas moins sombre.

L'on rencontre moins souvent les formes aiguës de la fièvre ondulante, qui peuvent néanmoins tenir le diagnostic en échec en imposant pour une tuberculose miliaire aiguë ou une typhobacilliose (1).

Citons à ce sujet une observation recueillie dans le service du D^r Lévi Valensi à l'hôpital d'Alger-Mustapha :

Le nommé Alfred L..., maçon, âgé de 34 ans, entre à l'hôpital le 26 juin 1933 pour fièvre, toux, expectoration. L'état général est mauvais, l'asthénie marquée. Il y a même un léger état de tymphos.

Le début de l'affection remonte d'après le malade à 9 jours, mais depuis un an déjà il ressentait une fatigabilité exagérée, surtout le soir après le travail avec une légère élévation de la température. Pendant toute cette période il n'eut ni toux ni expectoration, ces signes fonctionnels existant seulement depuis un mois. Dans ses antécédents rien n'est à retenir.

A l'examen : le malade est amaigri, la fonte musculaire est importante. A noter l'état de tymphos et des sueurs abondantes.

L'appareil digestif montre une langue saburrale, la sialorrhée est abondante. Le foie est légèrement douloureux, débordant d'un travers de doigt le rebord des fausses côtes ; la rate est perceptible à la palpation. Le

1. Professeur Léon Bernard : Tuberculose et mélitococcie.

premier examen de l'appareil pulmonaire permit d'entendre des râles bronchiques disséminés dans les deux plages pulmonaires, particulièrement en arrière. La température était irrégulière, oscillant entre 37° et 39°.

A ce moment, le diagnostic envisagé était celui de typho-bacillose, paraissant d'après la clinique le plus vraisemblable.

Une semaine après, la disparition des signes d'auscultation furent notés et l'examen radiologique se montra négatif.

Le malade présenta par la suite des douleurs névralgiques dans les membres supérieurs et inférieurs. Le laboratoire permit de poser le diagnostic de fièvre de Malte en montrant un séro-diagnostic positif au 1/400^e pour le *melitensis*.

L'hémoculture faite un mois après son entrée dans le service fut négative, et cela trois fois de suite. L'examen du sang indiqua :

Globules rouges.....	3.100.000
Globules blancs.....	4.000
Neutrophiles.....	68
Monocytes.....	8
Lymphocytes.....	24

Les bacilloscopies répétées furent toujours négatives. Encore là l'esprit se trouvait orienté naturellement par l'aspect clinique de la maladie vers un diagnostic de bacillose.

Le cas présenté par Ducamp, Janbon et Goudart (1)

1. Ducamp, Janbon et Goudart : Société des Sciences médicales de Montpellier, 25 janvier 1929.

est un des exemples les plus frappants : il s'agissait d'un malade pour lequel seul le diagnostic de granulie paraissait possible, et dont l'hémoculture fut positive *postmortem* pour le *melitensis*.

D'une façon toute différente, la fièvre ondulante avec ses formes localisées peut éveiller l'idée d'une tuberculose. Le mal de Pott mélitococcique a été bien étudié dans la thèse du Dr A. Martin. En réalité il s'agit d'une spondylite constituant une complication tardive de la mélitococcie, et présentant des points communs cliniques et radiographiques avec le mal de Pott ce qui explique la facilité de l'erreur.

Il en est de même pour la coxalgie lorsque les arthralgies persistent au niveau de cette articulation. Parfois de simples collections purulentes ajoutées au syndrome, passent pour des abcès froids (Observation III, *in* thèse Martin).

Les accidents méningés de la mélitococcie ont pu parfois être confondus avec une atteinte tuberculeuse. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre alors une hyperglycorachie, et une hyperalbuminose. Lemaire en a signalé en 1924 un cas où le séro-diagnostic fut positif dans le L. C. R. contenant du mélitocoque. MM. Lévy et Uzan (1) ont relaté l'observation d'une jeune fille mélitensienne ayant présenté « une réaction méningée nette avec paralysie de la VII^e paire et stase papillaire bilatérale », une telle localisation étant exceptionnelle.

1. Drs E. Lévy et Uzan : *Revue tunisienne des Sciences médicales*, juin 1926.

On peut aussi rattacher à une infection tuberculeuse l'atteinte de l'épididyme que l'on rencontre dans 20 % des cas. Avec la dépression l'état général et certains signes pulmonaires, ce diagnostic erroné peut sembler presque évident à la première impression.

Les analogies cliniques de la mélitococcie sont comme nous l'avons vu non seulement très étendues mais encore très étroites. Bien des auteurs ont voulu l'expliquer par les affinités biologiques des *Brucellae* et du bacille de Koch, signalées par Burnet le premier. D'après ses travaux, l'anatomie pathologique montre après inoculation au cobaye de melitensis ou d'abortus des ganglions hypertrophiés pleins d'un pus qui ressemble tout à fait au pus caséux de quelques tuberculeux et dans lequel parfois comme dans la tuberculose on ne trouve pas de microbes » Au niveau de la rate et du poumon on peut voir des nodules, durs au moment de leur formation, mais qui un peu plus tard se ramollissent et s'ulcèrent, donnant issue à un pus épais (1).

Il y a formation de follicules et parfois de cellules géantes analogues à celles des lésions tuberculeuses.

D'autre part, lorsqu'on inocule à un cobaye tuberculeux une nouvelle dose de bacille de Koch, on obtient les mêmes réactions que lorsqu'on produit chez cet animal contaminé par les *Brucellae* une sur-

1. Dr Hayat : Communications au Congrès de Tunis, juin 1926.

infection avec ces germes. Il y a toujours trois réactions : générale plus ou moins intense, locale et focale. Aussi n'est-on pas étonné de l'analogie complète de l'intradermo ou de la cuti-réaction faites à la tuberculine chez les tuberculeux, et à la mélitine ou à l'abortine dans la fièvre de Malte.

Nous pouvons conclure avec M. Jos Jullien (1) : « Entre *Brucellae* et bacille de Koch, il existe des ressemblances de réactions bio-pathologiques qui peuvent expliquer les convergences cliniques des deux maladies.

1. Jos Jullien : *Paris Médical*, septembre 1933.

Diagnostic.

Mais alors quelles données précises permettent au praticien de faire un diagnostic différentiel sûr entre les deux affections ? Certaines particulièrement importantes sont fournies par la clinique mais sans les examens de laboratoire on ne peut avoir une certitude.

L'aspect de la courbe thermique, avec ses clochers fréquents est bien particulier, cependant au début de la maladie on se trouve en présence simplement d'une fièvre irrégulière fort bien compatible avec une tuberculose (1).

D'ailleurs, les ondulations de la fièvre ne sont pas toujours très marquées, comme ce fut le cas dans l'observation citée, prise chez le Dr Lévy-Valensi. Mais c'est une éventualité rare. De nombreux médecins ont jugé probable un diagnostic de fièvre de Malte, au simple aperçu des variations de la température comme nous l'apprennent certaines observations publiées, mais alors la notion d'endémicité régnait dans la région. Les sueurs profuses surtout nocturnes sont encore un élément précieux pour le diagnostic,

1. Burnaud : *Annales de Médecine*, 1919.

de même que les signes somatiques : l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'orchite, complication assez rare qui lorsqu'elle existe attire davantage encore l'attention.

Cependant, certains symptômes sont trompeurs : par exemple l'hémoptysie. Salan a publié 3 observations de la fièvre ondulante avec hémoptysie, l'erreur de diagnostic est alors plus facile...

L'examen radiologique pratiqué surtout dans les cas où il est permis de soupçonner une tuberculose pulmonaire est absolument indispensable, Il montre l'intégrité du parenchyme ou chez certains sujets des lésions anciennes pouvant s'expliquer par les antécédents du malade et non par sa mélitococcie.

Les images de cortico-pleurite sont délicates à interpréter, mais l'évolution très rapide des signes d'auscultation dans les Brucelloses, permet de les rattacher à leur véritable cause. Toutefois on ne peut prétendre que cette aide soit infaillible.

MM. Parisot et Robert Lévy ont publié une observation concernant un homme ayant été reconnu à tort, atteint de tuberculose pulmonaire avec contrôles radiographiques. Après plusieurs mois de séjour dans une clinique il vint dans le midi de la France où le diagnostic de fièvre ondulante fut posé. Dans sa thèse le Dr A. Martin affirme « qu'il existe des signes radiologiques précis » dans le Mal de Pott mélitococcique, mais ce domaine, encore, n'est pas exempt d'erreurs.

Seules les épreuves de laboratoire peuvent donner

une certitude absolue. Il faut qu'elles soient pratiquées suivant une technique précise pour avoir ainsi toute leur valeur.

Le premier soin du clinicien doit être d'abord de faire analyser les expectorations, s'il y en a. Parfois on pourra y trouver des *Brucellae*, mais le fait capital sera l'absence constante des bacilles de Koch. On obtiendra, également, ces résultats avec le liquide céphalo-rachidien ou avec le pus d'abcès méltococcique.

Les réactions biologiques principales sont l'hémoculture et le séro-diagnostic de Wright. L'hémoculture se fait lors d'une ascension thermique à 39° ou au-dessus. Dans ces conditions elle est positive dans 65 % des cas ; d'après les travaux de Sacquépée, et cela dès les premiers jours de la maladie.

Cette épreuve est absolument sûre. Si elle est négative on doit la répéter. On met à l'étuve après commencement sur bouillon. Le méltensis pousse en culture blanc de perle sur gélose. C'est un petit coccus, seul, ou diplocoque, aérobic, décoloré par le Gram.

Le *Bacillus abortus* a une forme de bacille qu'il peut parfois perdre, en vivant sur certains milieux ; il est anaérobic, aussi est-il plus difficile à isoler.

La séro agglutination de Wright donne des résultats à partir du 12^e ou du 15^e jour et pendant toute la durée de l'affection. Parfois on doit la renouveler à plusieurs reprises, une seule réponse négative n'étant pas suffisante pour éliminer la fièvre ondu-

lante. Ranque et Senez (1) après une expérience de 16.000 séro-diagnostic ont pu qualifier cette épreuve « la plus commode ».

On la réalise avec des émulsions de *micrococcus melitensis* filtrées et stérilisées par l'iode. Il y a coagglutination pour le bacille typhique. Le taux d'agglutination varie dans de larges proportions : au-delà de 1/1200 à 1/50 et moins. La valeur quasi absolue est fixée, par la majorité des auteurs, dont M. Burnet, à 1/200. Au-dessous on lui accorde un crédit très limité.

Mais il faut différencier le *micrococcus* de Bruce et le *Bacillus abortus*. On y arrive par l'épreuve de Castellani, ou : « méthode par l'absorption des agglutinines » Ficci et Alessandrini ont mis au point un autre moyen de différenciation : ils détruisent les agglutinines antimélitensés à 65° dans certaines conditions et les antibang restent indemnes. Les races de *Brucellae* sont nombreuses, 4 souches ont été isolées à l'institut d'hygiène de Nancy, d'autres au centre de Montpellier suivant la technique d'Huddleson.

Il est nécessaire d'identifier les différentes races car le sérum n'est agglutiné que par une souche voisine. Le séro-diagnostic se montre positif parfois chez des sujets dont l'atteinte est passée cliniquement inaperçue, et chez ceux dont la guérison est ancienne.

1. Ranque et Senez : Considérations pratiques, *Presse Médicale*, 1932.

On a prétendu que l'agglutination se produisait aussi chez les tuberculeux.

Nègre et Raynaud (1) ont publié des cas d'agglutination par le sérum des tuberculeux. Mais cette propriété disparaît par chauffage à 56° du sérum pendant 20 minutes. De plus le taux a toujours été inférieur au 1/200. Broc (2) a vu dans son service des séro-diagnostic positifs au 1/100 chez des ulcéro-caséux. Benmussa et Sfez en ont relevé quelques observations mais le taux n'a jamais dépassé 1/50.

Ceci ne peut donc être retenu comme une source d'erreurs possibles, puisque pour affirmer le diagnostic une agglutination au 1/200 est nécessaire. La sédimentation sanguine étudiée par M. Jos Jullien suivant la méthode Vertergren s'est trouvée augmentée « allant de 27 à 72 millim. ». Le degré d'élévation serait proportionné à l'atteinte hépatique.

L'hématologie, accessoirement, montre une diminution du taux des hématies et une lymphocytose nette. Les réactions sont aussi un précieux moyen de diagnostic, cuti-réaction et intra-dermo-réaction de Burnet couramment employées. « C'est une méthode de choix et vraiment spécifique, mais pour que son application à la clinique soit parfaite il faut disposer d'une race de microbes capable de provoquer la réaction locale » (2). Ceci étant dû encore à la diversité des espèces *Brucellae*.

1. Nègre et Raynaud : Société de biologie, séance du 25 mars 1911.

2. Professeur Ascoli : L'intra-dermo-réaction dans la fièvre méditerranéenne.

La statistique de Dubois et Sollier (1) montre la négativité de l'intra-dermo réaction dans 1/12^e des cas de mélitococcie. C'est donc bien une épreuve fidèle. On la pratique à la mélitine ou à l'abortine qui sont des filtrats de culture traités spécialement. La dose employée est de 1/10^e de cmc. Pour mieux juger du résultat on fait une injection témoin à partir du huitième jour de la maladie.

En quelques heures se produit une coloration spéciale des téguments et un œdème local si la réaction est positive. Grâce à sa facilité d'exécution et de surveillance l'intra-dermo réaction de Burnet est le meilleur moyen de dépistage pour nos vétérinaires. S'il s'agit de lésions tuberculeuses elle reste négative. Mais Courcoux et Olmer (2) ont pu constater en même temps que l'intra-dermo-réaction à la tuberculine devenait négative. Ce fait très discuté est d'une particulière importance, car il prouverait l'anergie de l'organisme incapable de résister à une infection tuberculeuse.

1. Dubois et Sollier : Société de biologie de Paris, 18 octobre 1930.

2. Courcoux et Olmer : Société Médicale Hôpital, 1922, *Revue de France et des Colonies*, Marseille, juin 1925.

Les associations de la tuberculose et de la fièvre ondulante.

Le diagnostic différentiel entre la tuberculose et la fièvre ondulante nous est apparu difficile, mais les écueils sont encore plus nombreux quand on est amené à reconnaître l'intrication de ces deux affections.

Cette association n'est pas rare, comme en témoignent de multiples observations, et le pronostic pose alors un problème délicat.

Deux sortes de cas peuvent se rencontrer : ou la tuberculose coexiste avec la mélitococcie ou celle-ci survient chez un tuberculeux. Nous envisagerons d'abord la première éventualité. Il est permis de penser en étudiant le complexe ainsi formé, que bien souvent la tuberculose existait antérieurement d'une façon latente, ignorée du sujet dont l'attention n'était attirée par aucun symptôme.

Après la contamination par le mélitensis, la défense de l'organisme étant très diminuée, l'infection tuberculeuse se révèle librement. C'est l'opinion de certains auteurs : Janbon et Balmes qui rangent la mélitococcie parmi les maladies anergissantes vis-

à-vis de la tuberculose, de Courcoux et d'Olmer, à la suite de leurs conclusions sur la négativité de l'intra-dermo réaction à la tuberculine chez les méli-tensiens.

Deux observations ont été publiées par Janbon et Balmes. L'une est relative à un homme de 30 ans dont le séro-diagnostic de Wright fut positif au 1/400^e le 4 avril 1929. Sorti le 3 juin de l'hôpital, mal guéri, il y entre à nouveau le 23 août avec une tuberculose bilatérale qui fut confirmée par le laboratoire et l'autopsie.

La seconde est superposable ; les examens de laboratoire ont montré d'abord l'existence d'une fièvre de Malte puis la présence de bacilles de Koch dans les expectorations : l'issue fut encore fatale.

Cependant rien dans les antécédents ne permettait de supposer une atteinte bacillaire à un autre moment de leur existence.

L'action anergissante de la mélitococcie aurait plus d'importance encore chez le jeune sujet n'ayant pas subi la prime infection. Ce cas serait peut-être celui d'une petite malade du Dr Broc (1), âgée de 10 ans, ayant fait au cours d'une fièvre de Malte une tuberculose aiguë granulique.

Une étude complète récente de la question a été faite par M. Jos Jullien (2). Il rapporte trois observations de tuberculose pulmonaire aiguë diagnostiquée

1. Broc : Relations entre la fièvre méditerranéenne et la tuberculose.

2. Jos Jullien : *Paris Médical*, 23 septembre 1933.

au cours d'une fièvre ondulante : aucun des sujets n'a résisté à cette double infection. Mais peut-on dire avec Janbon et Balmes que « la mélitococcie commande et fait le lit de la tuberculose qui achève le malade » ?

Pour Hayat, au contraire, « on voit rarement des mélitensiens devenir tuberculeux »...

D'une manière plus précise, Jos Jullien a pu fixer à 5% le nombre de tuberculoses pulmonaires rapidement évolutive, ulcéreuse et cachectisante « accompagnant la mélitococcie ».

Cette donnée n'est incompatible avec aucune des théories émises, car elle laisse place aux tuberculoses moins graves pouvant se révéler au cours de la fièvre ondulante.

Ainsi l'opinion de Broc reste valable : « j'ai vu des tuberculoses évoluer d'une façon rapide, apyrétique, après la fièvre méditerranéenne ». D'ailleurs si l'état d'anergie tuberculinique est souvent constaté durant son évolution, il n'en est pas toujours ainsi comme le prouvent les constatations de Salan, qui a signalé deux fois la cuti-réaction à la tuberculine négative sur 7 malades observés.

Ainsi l'influence de la mélitococcie semble variable suivant la résistance du sujet, mais le pronostic lorsque les deux affections sont simultanées est assombri.

En face de certaines formes, l'on se demande quel a été l'ordre de précession des deux infections, souvent il peut être ignoré car certains symptômes ont pu être attribués en raison de la similitude clinique à une fiè-

vre ondulante ou à une tuberculose confirmées par le laboratoire, sans que l'on ait songé à la possibilité de coexistence qui sera découverte ultérieurement.

D'autres formes de tuberculose peuvent accompagner la fièvre ondulante. Quelques cas de méningite tuberculeuse ont été rapportés.

Au mois de septembre 1934, le Dr Jos Jullien a pu en observer un bel exemple dans son service. Il s'agit d'un malade ayant des antécédents pathologiques pulmonaires assez vagues, qui a présenté une brucello-tuberculose avec pleurésie, manifestation osseuse : abcès froid du coude avec présence de bacille de Koch, à l'examen direct, et vraisemblablement tuberculome de la zone rolandique. Tout ceci en mois de 2 mois.

Les formes de tuberculoses externes se déclarant parfois après la guérison de la fièvre ondulante sont également connues : mal de Pott, tumeur blanche, même atteintes péritonéales (Goldewski).

L'association de la tuberculose et de la mélitococcie pose un problème différent lorsqu'elle survient chez un tuberculeux avéré. L'évolution de la tuberculose en est-elle accélérée. Pour Benmussa « le coup de fouet donné » serait violent mais momentané. Hayat a pu écrire : « L'observation de 4 ou 5 cas de méli-tensis chez des tuberculeux m'a démontré qu'elle n'a eu aucune influence sur leur lésion, qui n'a été aggravée ni améliorée ».

A l'opposé de cette opinion, nous avons celle de M. Lemaire, d'Alger. Mais les cas envisagés sont tous

différents, suivant l'étendue, le degré évolutif des lésions, la résistance à l'infection du malade que l'on doit vérifier à différents moments de l'affection par les réactions allergiques.

Citons une observation caractéristique due à la bienveillance de notre regretté Maître, le professeur Léon Bernard :

**Observation d'un cas de fièvre de Malte,
au Maroc.**

(Octobre 1930, avril 1931).

J. L..., 36 ans.

Antécédents personnels : rougeole. Scarlatine à deux reprises nettement caractérisée chaque fois. Diphtérie.

Atteint de tuberculose pulmonaire bilatérale à forme fibro-caséuse à tendance fibreuse : non évolutive depuis août 1930.

Aucune atteinte de typhoïde (non vacciné) ni paludisme, ni dysenterie amibienne.

Mélitococcie : après un séjour de trois semaines au Maroc, dans une exploitation agricole où le malade a des contacts fréquents avec un troupeau d'ovins sans qu'il y ait jamais eu ingestion de lait de brebis ou de fromage de brebis ou de chèvre, il est pris, assez brusquement, le 22 octobre 1930 de frissons, céphalées très intenses, surtout frontales, rachialgie au niveau de la colonne cervico-dorsale. La température atteint 38°5, le pouls est à 83. Le soir et dans la nuit, les céphalées augmentent encore

d'intensité ainsi que la rachialgie ; le malade se plaint de nausées et de constipation depuis 48 heures. Le pouls bat à 90-94. Photophobie intense.

Redoutant une infection méningée, on décide le transport du malade à l'hôpital de Marrakech : auparavant, on pratique une première injection intra-veineuse d'urotropine (septicémine) de 2 gr. 50.

Entré à l'hôpital le 24 octobre, le malade présente les mêmes symptômes encore accentués : céphalées frontales, rachialgie surtout cervicale : pas de signe de Koernig, photophobie et diplopie, nausées, constipation.

La température atteint 41 4/10, le pouls est à 90.

La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien clair, jaillissant fortement, mais, faute d'appareil de mesure, on n'a pu en déterminer le degré de tension ; l'examen de laboratoire montre que ce liquide céphalo-rachidien est *normal* tant au point de vue cytologique que chimique : l'examen *bactériologique* est *néga-tif*.

L'hémoculture pratiquée en même temps, en pleine poussée thermique et ensemencement en milieu habituel (bouillon) ne donne naissance à aucune colonie microbienne pendant les 20 jours de culture et de repiquages à l'étuve.

Le *séro-diagnostic* de Widal est négatif par le bacille d'Ebert le 10^e jour.

L'examen de *frottis de sang* sur lamelles ne révèle la présence d'aucun plasmodium.

L'analyse des *urines* montre celles-ci normales.

Le lendemain, 25 octobre, l'intensité des maux de tête

et de la rachiolgie s'atténue un peu, mais la température demeure encore au-dessus de 41°, le pouls est à 96.

Les probabilités d'infection à méningocoque ou à bacille d'Eberth étant écartées, on pense malgré l'absence d'hématozoaire dans les examens de sang, à une invasion brutale de paludisme, ou peut-être à une atteinte de fièvre récurrente ou de dengue. Au traitement par l'urotropine déjà institué, on associe la quinine et l'arsenic (atihal) par voie intra-musculaire.

Dès le second jour de ce traitement, les maux de tête diminuent. Le malade accuse surtout des *sueurs très abondantes*, se produisant surtout pendant la première partie de la nuit, abondantes au point de nécessiter le renouvellement de la literie, ayant une odeur assez forte rappelant celle du foin mouillé.

Les *vomissements* bilieux continuent mais peu abondants.

La *diplopie*, la photophobie persistent.

La rachialgie a presque disparu pour céder la place à des douleurs *rhumatoïdes* lombaires et crurales, siégeant sur des groupes musculaires (*myalgies*) plutôt qu'au niveau des articulations.

Le malade se plaint d'une *insomnie* tenace qui interdira tout sommeil pendant quinze jours.

L'*appétit* est conservé : les selles redeviennent normales.

On note une polyurie accentuée (1.600 gr.).

Progressivement s'installe un état *d'asthénie très marquée* mais sans tymphos.

A la palpation, l'abdomen est souple, sans rétraction (aucune tache rosée). Le *foie*, augmenté de volume, déborde de I travers de doigt le bord inférieur des côtes.

La *rate*, très décelable à la percussion, est perceptible à la palpation profonde et douloureuse à la pression.

Aucun signe congestif évolutif au niveau de l'appareil respiratoire.

La température s'abaisse à 39°-39°8 pendant 2 jours, puis descend très vite à la normale, en 5 jours. Cependant le pouls demeure stable à 90-94 même une fois la température revenue à la normale.

Après avoir oscillé entre 37° et 37°4 pendant 5 jours, la température s'élève à nouveau à 38°5 pendant 4 jours, décrivant une petite ondulation de courte durée, pendant laquelle s'accroissent de nouveau tous les symptômes cliniques déjà décrits et qui s'étaient atténués pendant la rémission thermique. Puis tout rentre dans l'ordre, la température étant normale pendant 12 jours. Pendant cette seconde rémission, le malade voit tous ses symptômes morbides disparaître : l'appétit, le sommeil, les forces reviennent. A partir du 5^e jour, le pouls revient de 90 à 76. On cesse alors tout traitement par urotropine et quinine.

Brusquement, le 23 novembre, en quelques heures, réapparaissent tous les signes cliniques précédents : céphalées, sueurs, troubles visuels, asthénie, insomnie. La température ne dépasse pas 38°6. De nouveau, chute de la température à 36°8 au bout de 6 jours : elle se maintient normale pendant 4 jours. Puis le 2 décembre,

élévation thermique brutale à 40 6/10, s'accompagnant des mêmes signes cliniques, mais l'asthénie s'accroît encore, alternant avec des périodes d'excitation cérébrale avec hallucination : on reprend, aussitôt, les injections d'urotropine et de quinine.

Songeant à la possibilité d'une atteinte de méliococcie, on pratique, de nouveau, une *hémoculture* le 3 décembre, en pleine poussée thermique : cette culture, suivie encore pendant 18 jours, ne montre l'éclosion d'aucune colonie microbienne. Un *séro-diagnostic en présence de Bacillus Abortus de Bang* (à défaut de *M. Melitensis*) demeure négatif. De même un frottis de sang ne décèle aucun hématozoaire.

En l'absence de notion d'épidémie de fièvre de Malte, devant l'allure un peu courte et brutale des ondulations, la courbe étant peu ondulante mais saccadée, sans périodes de véritable rémission, sauf une seule fois, devant le caractère négatif du séro-diagnostic et de l'hémoculture, on écarte l'idée de fièvre de Malte : on songe davantage à une infection palustre par *Plannodium Procox*, dont on a signalé la résistance à tout traitement par la quinine, mais cédant à l'action des arsénobenzols.

Le malade a, en effet, reçu, à cette date (le 11 décembre) 14 gr. de quinine associée à l'arsenic, par voie intramusculaire, et 46 gr. d'urotropine par voie intraveineuse.

Devant la réapparition, le 17 décembre, de température élevée au-delà de 40° et de tous les symptômes morbides précédents, on décide de recourir à l'arséno-benzol ; le 19 décembre on pratique une première injection intra-

veineuse de 0 gr. 35 de novarsénobenzol ; celle-ci est mal tolérée : l'état d'asthénie s'aggrave brusquement en même temps que commence une épistaxis très difficile à arrêter. Malgré ces signes d'intolérance, la température ne cédant pas, on pratique une seconde injection le 24 décembre, qui s'accompagne d'une réaction sévère : adynamie, torpeur accentuée, tendance au collapsus. Le pouls petit bat à 110. Les troubles de la coagulation du sang sont plus marqués : petite hémorragie tenace au niveau de la piqûre, épistaxis à répétition. Dans la soirée, le malade présente une teinte subictérique, les urines diminuent considérablement de volume (650 gr. au lieu de 1.500 gr.) mais ne contiennent pas d'albumine.

Les troubles visuels s'accroissent : déformation des objets ; aspect cylindroïde des surfaces planes, tous ces symptômes liés sans doute à une insuffisance hépatique et à un début d'intoxication arsenicale.

A ce moment, le professeur Léon Bernard, en mission au Maroc, accompagné du Dr Dujarric de la Rivière, peut, heureusement, examiner le malade : il conclut, en l'absence de confirmation de laboratoire, à la probabilité d'une mélitococcie et décide de suspendre toute médication arsenicale et de recourir aux injections intra-veineuse de sels d'acridine.

Auparavant, on pratique, de nouveau, une *hémoculture* qui suivie soigneusement, après repiquages, pendant 40 jours demeurera toujours négative. Un nouveau *séro-diagnostic* avec des souches de *M. melitensis* provenant de France, et des souches de *B. Abortus*, est lui aussi *négatif*. En attendant de recevoir de la mélitine, on commence

prudemment le traitement par les sels d'acridine (trypaflavine). Une première injection de 0,05 cg. est suivie, deux jours plus tard, d'une chute de température. La seconde injection, le 2 janvier 1931, est de 0,10 cg. et est suivie de 8 autres injections semblables à deux jours d'intervalle. La température, à partir du 5 janvier, se stabilise aux environs de 37,4 mais redevient vite irrégulière et le 13 janvier elle atteint même 39,1. L'état général du malade redevient alarmant : adynamie très marquée, état syncopal ; les urines qui étaient redevenues abondantes (1100 gr.) diminuent (600 gr.) et sont très fortement teintées en jaune par l'acridine. Pourtant les céphalées, les sueurs, les myalgies ont presque disparu ; seule l'insomnie persiste : le pouls est à 90 (sauf pendant les 3 heures qui suivent l'injection de trypaflavine où il bat à 110). Le *foie* très augmenté de volume mesure 17 cm. sur la ligne mamelonnaire. La *rate* déborde dans l'hypochondre gauche où les doigts l'accrochent facilement en provoquant une sensation douloureuse.

Devant ces signes d'« hépatite » on suspend les injections de trypaflavine : le total du médicament injecté atteint 1 gramme.

Il est à noter que depuis la première injection de trypaflavine, la courbe thermique ne montre plus d'aspect « ondulant » ni de ces exacerbations au-delà de 39,5 et a plutôt tendance à se régulariser. Les sueurs, les myalgies ont presque disparu ; seules persistent l'insomnie et l'asthénie accentuées. L'état sub-ictérique des conjonctives persiste également, bien après la dernière injection de trypaflavine et les urines n'augmentent que très légère-

ment de quantité (de 600 à 750 gr.) ; elles contiennent un taux d'urée normal mais on y décèle de l'urobiline, des pigments biliaires, des hématies mais pas de cylindres.

Malgré ces signes d'insuffisance hépatique, la température ayant de nouveau dépassé 39° le 26 janvier, sur la demande du malade, on pratique une dernière injection de 0,15 cg. de trypaflavine. Depuis celle-ci la température n'a jamais dépassé 38,4, se maintenant presque toujours au-dessous de 38.

Quelques jours plus tard, ayant reçu de la mélitine et des souches marocaines de *M. melitensis* (provenant du laboratoire de Rabat) le *séro-diagnostic*, en présence de ces *souches locales* est positif à 1/50, 1/200, 1/250. *L'intra-dermo réaction à la mélitine* de Burnet est faiblement positive (légère surélévation dermique indurée, rosée).

Devant la certitude bactériologique d'une infection mélitococcique, pour renforcer l'amélioration apparente très nette déjà obtenue, on décide de parachever le traitement en recourant à la vaccinothérapie, la trypaflavine ne pouvant être continuée devant l'accentuation des phénomènes de déficience hépatique : anorexie complète, vomissements bilieux, anurie urobilinaire, acholie, hépatomégalie marquée (hauteur du foie 20 cm.) avec douleur à la pression du bord inférieur du foie et même de toute sa surface à la percussion. Cette hypertrophie hépatique et celle de la rate sont si marquées qu'elles provoquent une véritable dyspuée en s'opposant au jeu du diaphragme.

Après s'être assuré de la persistance de l'état d'allergie

du malade par une cuti-réaction à la tuberculine, les antécédents du malade pouvant faire redouter la possibilité d'une reprise évolutive tuberculeuse, on pratique une série d'injections de vaccin « anti-melitensis » de 1/4, 1/2, 1 cmc. et 1 cmc. 1/2 sans qu'il se manifeste aucune réaction. D'ailleurs à cette période, les sueurs abondantes, les insomnies, les myalgies, les troubles visuels ont presque disparu. Seuls persistent les signes marqués de congestion hépatique qui peuvent en imposer pour une hépatite amibienne (surtout à cause de la douleur hépatique à la pression) malgré l'absence de signes intestinaux.

Un régime alimentaire strict, la suppression de toute médication autre que les alcalins cholagogues et une série d'injections de chlorhydrate d'émétine pour lutter contre la possibilité d'une hépatite amibienne, amènent, en un mois, l'amélioration puis la disparition de tous ces signes d'altération hépatique.

Actuellement, après avoir quitté le Maroc en mars, et avoir fait une cure de repos à l'altitude pendant 2 mois, le malade est en pleine convalescence : disparition du syndrome d'insuffisance hépatique. Retour de l'état général à la normale. Apyrexie, reprise de poids de 6 kgr. sans aucune rechute pulmonaire : seule persiste une légère splénomégalie.

*
* * *

On peut remarquer dans cette observation :

A. — AU POINT DE VUE CLINIQUE.

Le syndrome initial pseudo-méningé : les céphalées très intenses, la rachialgie marquée accompagnées de vomissements et de constipation, ont pu simuler un début d'infection méningée; on a signalé déjà de pareils symptômes mais survenant à la période d'état de la maladie et non à la période de début.

Les sueurs très abondantes répétées, tenaces pendant 3 mois, surtout nocturnes, avec leur odeur de foin mouillé et abondantes au point de nécessiter le changement de la literie.

L'asthénie très marquée surtout à la période d'état de la maladie, mais toute différente de l'état de « tymphos » le malade conservant toute sa lucidité et son activité intellectuelle.

L'insomnie tenace rebelle à toute médication.

La conservation de l'appétit, même les jours où la température atteignait 40° et plus.

La polyurie marquée sans qu'il y ait polydypsie correspondante et malgré l'abondance des sueurs.

B. — AU POINT DE VUE BACTÉRIOLOGIQUE.

La constance des hémocultures négatives : celles-ci pratiquées chaque fois en pleine période fébrile,ensemencées en bouillon peptoné et suivies pendant 20 à 40 jours.

L'allure paradoxale du séro-diagnostic : celui ci, négatif en présence de *Bacillus abortus* de Bang et de *Micrococcus Melitensis* de Bruce provenant de France, n'a été positif

qu'en présence des *souches marocaines*, donc régionales, de *M. Melitensis* à 1/250.

Il semblerait qu'il y ait là un cas de spécificité extrême des agglutinines pour certaines souches de *M. Melitensis* ou de *Para Melitensis* « éclectisme » contraire à ce qu'on observe d'habitude, les souches de *M. Melitensis* ou de *B. Abortus* étant agglutinées aussi bien les unes que les autres par le sérum de malades atteints de fièvre de Malte.

C. — AU POINT DE VUE HYGIÈNE.

Nécessité de rappeler que tous les avortements épizootiques (qu'ils soient dus au *M. Melitensis* ou au *B. Abortus*) sévissent sur les troupeaux d'ovins ou de caprins et même de bovins, doivent faire redouter la possibilité de transmission de fièvre de Malte chez l'homme, même par simple contact direct.

Nombreuses sont les régions, au Maroc et ailleurs, où l'apparition d'avortement épizootique n'entraîne pas de mesures sanitaires tant que l'épidémie de fièvre de Malte n'a pas atteint la collectivité humaine.

*
* *
*

Un autre aspect, difficile à connaître, de la question est dû aux formes latentes de tuberculose ou de mélitococcie, sur lesquelles Jos Jullien a insisté. Peut-être cette intrication occulte expliquerait-elle la gravité de certaines fièvres ondulantes, rebelles à toute thérapeutique.

Conclusions

Les relations entre la fièvre ondulante et la tuberculose sont très étroites, au point de vue manifestations clinique, biologique et anatomo-pathologique.

Dans ses diverses formes la mélitococcie peut facilement faire poser un diagnostic de bacilliose, si le praticien est confiant dans les seules données cliniques. Rien ne permettra un diagnostic différentiel absolu, si ce n'est les examens de laboratoire donnant une parfaite certitude : hémoculture, séro-diagnostic de Wright, intra-dermo-réaction, recherche du bacille de Koch ou du mélitensis dans les expectorations.

Il ne faut pas négliger non plus les examens radiologiques en série, montrant ou l'intégrité du parenchyme pulmonaire, ou des lésions qui sont légères et disparaîtront avec les signes d'auscultation — à bref délai — si elles sont dues aux *Brucellae*.

On ne doit jamais omettre de rechercher l'association brucello-tuberculeuse, à différentes périodes de la maladie. Lorsque ces 2 affections existent simultanément, elles forment une vraie symbiose, et le pronostic en est aggravé. On a pu qualifier la mélitococ-

cie de « Maladie d'avenir » (Nicolle). Aussi à l'heure actuelle le séro-diagnostic de Widal devrait toujours être doublé du séro-diagnostic de Wright dans les régions d'endémicité de la maladie, et l'attention étant maintenant éveillée chez bien des praticiens, le dépistage de cette infection se ferait plus aisément.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ascoli.* — L'intradermo-réaction dans la fièvre méditerranéenne.
- Aubert, Cantaloube (P.) Thibault.* — Une épidémie de fièvre de Malte dans le département du Gard (Société de Biologie, 15 janvier 1910).
- Ben Mussa.* — Un cas d'association de fièvre méditerranéenne et de tuberculose pulmonaire aiguë.
- Ben Mussa et Sfez.* — Complications pulmonaires au cours de la F. M. forme pseudo-tuberculeuse.
- Bernard (Léon).* — Tuberculose et mélitococcie (Presse médicale, octobre 1934).
- Bethoux.* — Les pseudo-tuberculoses mélitococciques. Contribution à l'étude des formes pulmonaires de la fièvre de Malte (Presse Méd., n° 51, 26 juin 1929).
- Briskman (A. L.).* — Undulant fever and pulmonary tuberculosis report of 2 missed cases (Rev. tuberc., oct. 1931).
- Broc.* — Notes sur les relations entre la fièvre méditerranéenne et la tuberculose, 1930.
- Burnet.* — Etiologie de la fièvre ondulante (Rapp. au Congrès international d'hygiène méd. Marseille, sept. 1932).
- Burnand.* — Ann. de méd., 1919.
- Cambessédès.* — La mélitine (Paris, médical, 2 juin 1934).
- Dubois (Ch.).* — Etat actuel de nos connaissances sur les Brucelloses animales et sur la Brucellose humaine.

Godlewski (E.). — Fièvre ondulante et tuberculose, du point de vue chirurgical (Provence médico-chirurg., n° 1, janvier 1933).

Hayat. — Tuberculose et mélitococcie.

Janbon et Balmès. — Fièvre ondulante et tuberculose (Arch. de la Sté des Sc. Méd. et de Biologie de Montpellier, avril 1930).

Jullien (J.). — Brucelloses et tuberculose (Paris Médical, 23 sept. 1933).

— Les formes des brucelloses humaines, 1933.

— Le centre de traitement de la F. O. de Joyeuse, 1934.

Ledoux et Baufle. — Bulletin de l'A. Méd., 14 oct. 1930.

Lisbonne et Vidal. — La F. O. d'origine bovine en France (Congrès d'hygiène. Marseille, sept. 1932).

Lévy et Uzan. — Réaction méningée au cours de la F. M.

Martin (A.). — Mal de Pott mélitococcique.

Mantoux. — Revue tuberc., oct. 1907.

Mouriquand. — Miliary tuberculosis in child with fluctuating fever, ressembling undulant fever (Lyon med., 22 may 1932).

Ohner. — Marseille méd., 25 oct. 1925.

Parisot (J.) et Lévy (R.). — La fièvre ondulante dans la région lorraine, 1933.

— Les brucelloses en Lorraine, 1933.

Ramon. — La fièvre de Malte.

Ranque et Penes. — Congrès international d'hygiène méd., septembre 1932.

Roger (H.). — La spondylite mélitococcique.

Roussy. — Courbe théorique de la mélitococcie. Thèse Lyon, 1891.

Salan (G.). — Thèse Montpellier, 24 juillet 1931.

Sanarelli. — Fièvre méditerranéenne et avortement épizootique.

Sappa. — Forma pseudo tubercolare della febre di Malta
(Riforma med., 5 décembre 1927).

Taylor et Hazemann. — Recherches épidémiologiques en cours
sur la F. O. en France (Revue d'hygiène, juillet 1932).

Taylor et Vidal. — Précisions épidémiologiques sur la F. O. en
France (Congrès d'hygiène, 1932).

Tanon et Neveu. — Expression clinique de la mélitococcie à
microcoque de Bruce ou à bacille de Bang (Congrès
international d'hyg. méditerranéenne. Marseille, sep-
tembre 1932).

